

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：32680

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590001

研究課題名（和文）ジアステレオ選択的アセタール形成反応を基盤とする生理活性化合物の不斉合成研究

研究課題名（英文）Asymmetric Synthesis of the Biologically Active Compounds by the Diastereoselective Acetal Formation Reaction

研究代表者

廣谷 功 (HIROYA KOU)

武蔵野大学・薬学研究所・教授

研究者番号：70192721

研究成果の概要（和文）：2,2-二置換-1,3-シクロヘキサンジオンの C2 位側鎖上の水酸基は、絶対配置に応じて立体選択的にヘミケタールを生成する。ヘミケタールを分子内ケタールに変換すると、より高い選択性でケトンを選択的に見出し、分子間ケタールに変換すると別のケトンとケタール化が選択的に進行し、単一の出発原料から絶対配置の異なる不斉第四級炭素の構築法を確立できた。ヘミケタール形成反応では、分子内水素結合が重要な役割を果たしていたが、これまでより側鎖が一炭素長い 1,3-シクロペンタンジオン誘導体では、水素結合よりも立体的要因が選択性に重要であることを明らかにできたと共に、試薬に応じて選択性を逆転させることも明らかにした。さらに、本手法を鍵反応として、(+)-cepharamine の BCD 環に相当する化合物の合成に成功すると共に、(+)-lycopoladine A の不斉全合成を達成した。

研究成果の概要（英文）：The hydroxyl group on the side chain at C2-position of 1,3-cyclohexanedione derivatives discriminates carbonyl group on the ring to produce the hemiketal stereoselectively depending on its absolute configuration. The intramolecular ketals were afforded as almost single compound from the hemiketals. When the hemiketals were converted to the intermolecular ketals, the other ketone was selected. Namely, the optically active compounds, which contain the different absolute configuration at the quaternary carbon center, could be synthesized from the single molecule. Although the hydrogen bonding plays the important role for the diastereoselective hemiketal formation reaction, it was also clarified that the steric demand is more important for the different kind of substrates. The asymmetric synthesis of BCD ring system of (+)-cepharamine and (+)-lycopoladine A were also accomplished utilizing the diastereoselective hemiketal formation reactions as a key step.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学，非対称化反応，生理活性化合物，不斉合成，不斉第四級炭素

1. 研究開始当初の背景

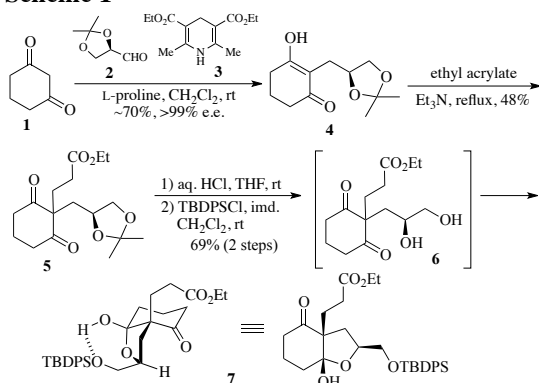
縮合系化合物の環の間に存在する第四級炭素は、多くの生理活性化合物に見出される

構造である。しかし、このような第四級炭素は、環の間に存在しているということからも光学活性体の合成に際しては、構築が困難で

あることが問題となっており、任意の置換基を導入可能な不斉第四級炭素の一般的構築法の確立は、有機合成化学的に有用な手法になりうることを期待できる。

そこで、1,3-シクロヘキサジエンのC2位側鎖上の水酸基によるジアステレオ選択的ヘミケタール化反応を基盤とする不斉第四級炭素構築法について検討を開始した。1,3-シクロヘキサジエン(1)とアルデヒド2とを、ジヒドロピリジン3を用いる還元的Knoevenagel反応により光学活性側鎖を導入して4に変換した後、C2位にC3単位を導入して光学的に純粋な5を簡便かつ大量に合成する手法を確立することができた。5のジオールの保護基を除去した6は、直ちに環内のカルボニル基と水酸基との間でヘミケタールが形成され、理論的には四種のジアステレオマーが生成する可能性がある。しかし、第一級水酸基のTBDPS化を行うと、ジアステレオ選択的なヘミケタール化反応が進行した7をほぼ単一の化合物として得ることができることを明らかにした(Scheme 1)。

Scheme 1

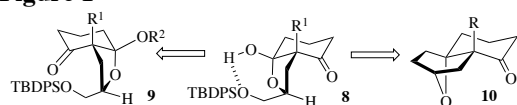


2. 研究の目的

(1) 適用基質のデザインと拡大

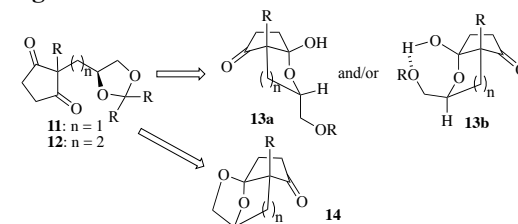
8を水素結合が形成できない分子間ケタールに変換すると、異なるカルボニル基が選択され、8とは第四級炭素の絶対配置が反転した化合物9に変換できることが期待でき、単一化合物から絶対配置が異なる化合物を合成できることになる。また、後述する生理活性化合物の合成の際に、化学的に不安定なヘミケタール構造が合成上の問題となったため、より安定なケタール構造を有する10への変換についても検討を行う(Figure 1)。

Figure 1



化学計算の結果、側鎖水酸基が二つのカルボニル基を識別することの理由の一つは、水酸基の水素原子とTBDPSエーテルの酸素原子

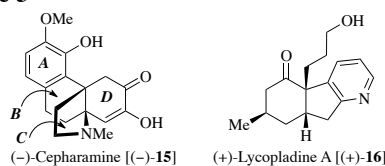
子間の水素結合の存在であることが示唆された。水素結合の有無の選択性への関与は、後述する生理活性化合物不斉合成の基質デザインのためにも非常に重要なことである。そこで、六員環とは立体的な環境が異なる1,3-シクロペンタンジエン誘導体11と12を合成して水素結合の選択性の関与に関して検討を行い、基礎データの蓄積を図る。また、前述と同様に分子内ケタール化による13の生成に関する選択性の検討も行う(Figure 2)。



(2) 生理活性化合物の不斉合成への応用

本手法の生理活性化合物の不斉合成への応用として、既に合成の検討を開始している(-)-cepharamine [(-)-15]と近年構造が決定された(+)-lycopladin A [(+)-16]を選択した(Figure 3)。

Figure 3

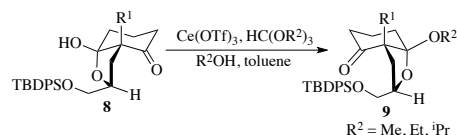


3. 研究の方法

(1) 適用基質のデザインと拡大

8から9への変換では、ケタール(-OR²)とシリルエーテル(-CH₂OTBDPS)間での立体反発のため、8とは異なるカルボニル基が選択された化合物が優先的に生成することが期待できる(Scheme 2)。ケタール化は近年報告されたCe(OTf)₃を使用する手法を採用する。

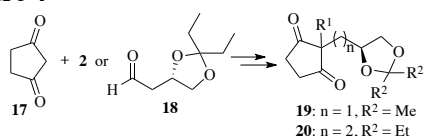
Scheme 2



市販の1,3-シクロペンタンジエン17とアルデヒド2またはリンゴ酸から誘導したアルデヒド18とを還元的Knoevenagel反応を適用した後、C2位に各種置換基を導入して非対称化反応の基質19および20を合成する。続いてアセタールを加水分解し、C2位側鎖上の第二級水酸基が二つのカルボニル基を識別してヘミアセタールを形成するかどうかを検討する(Figure 4)。また、分子内ケタール化

に関しても検討を行う。

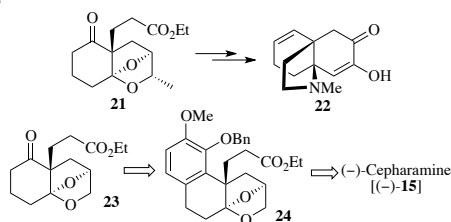
Figure 4



(2) 生理活性化合物の不斉合成への応用

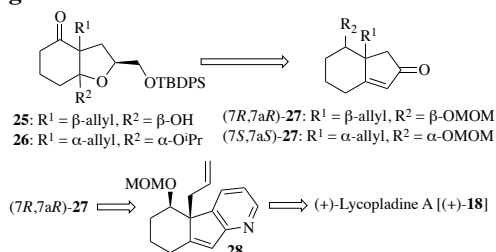
まず、ケタール **21** から (-)-cepharamine [(**-**)-**15**] の BCD 環に相当する化合物 **22** の構築を検討する。モデル実験において BCD 環系化合物から A 環構築は困難であることを明らかにしている。そこで、**23** から A 環を構築して **24** を合成した後に D 環を構築して、(-)-**15** の不斉全合成をめざす (**Figure 5**)。

Figure 5



(+)-Lycopoladin A [(**+**)-**16**] の合成に関しては、まずジアステレオ選択的ケタール化反応により合成した **25** と **26** から重要合成中間体の両対掌体 (7*R*,7*aR*)-**27** と (7*S*,7*aS*)-**27** の合成を行う。さらに、(7*R*,7*aR*)-**27** のカルボニル基を足場にピリジン環を構築して **28** に変換後、各種変換により (+)-lycopoladin A [(**+**)-**16**] の合成をめざす (**Figure 6**)。

Figure 6



4. 研究成果

(1) 適用基質のデザインと拡大

① 1,3-シクロヘキサジオン誘導体の検討

8 の不斉第四級炭素の絶対配置の反転をめざし、分子間ケタール化反応を検討した。

Table 1

entry	R ¹	R ²	yield (%)	d.r. 9a:9b
1		Me	100	20:80
2	allyl	Et	98	12:88
3		ⁱ Pr	91	8:91
4	Me	ⁱ Pr	83	9:91
5	Bn	ⁱ Pr	92	13:87
6	-(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	ⁱ Pr	84	8:91
7	(<i>E</i>)-4-acetoxy-2-butenyl	ⁱ Pr	79	9:91

検討の結果、予想通り R² の立体的なかさ高さが選択性に影響していることが明らかになった (**Table 1**, entries 1-3)。また、R¹ は選択性に大きく影響を与えず、不斉第四級炭素の絶対配置を反転させることに成功した。

分子内ケタール化の検討の結果、全ての化合物において **8** よりも高い選択性でカルボニル基を識別することが明らかになった (**Table 2**, entries 1-5)。

Table 2

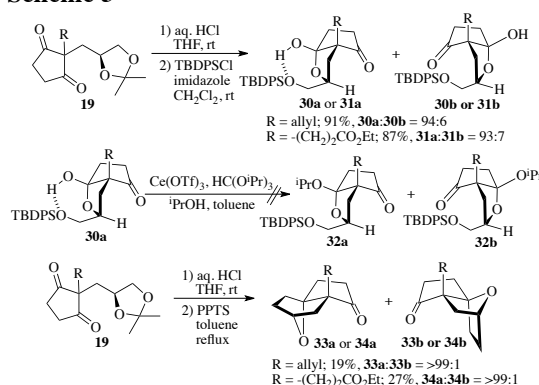
entry	R	yield (%)	d.r. 10a:10b
1	Me	45	>99:1
2	Bn	58	>99:1
3	allyl	86	>99:1
4	-(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	95	>99:1
5	(<i>E</i>)-4-acetoxy-2-butenyl	48	>99:1

Table 1 と **2** の結果は、簡便な操作で分子間または分子内ケタール化反応を選択することにより、任意の絶対配置の不斉第四級炭素を選択的に構築する手法が確立できたことを意味している。

② 1,3-シクロペンタンジオン誘導体の検討

続いて、1,3-シクロペンタンジオン誘導体の検討を行った (**Scheme 3**)。

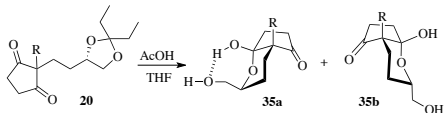
Scheme 3



しかし、ヘミアセタール **30a** および **31a** は選択的かつ高収率で構築することには成功したが、分子間ケタール **32a,b** への変換は進行しなかった。また、分子内ケタール **33a** と **34a** は高選択的に得られたが、その化学収率は極めて低かった。収率の低さは、分子がひずんでいるために不安定であると考え、よりひずみが小さい化合物 **20** での検討を行った。

20 のアセトニドを酸性条件下で除去したところ、分子内水素結合を形成できない **35b** が選択的に得られることが明らかになった。

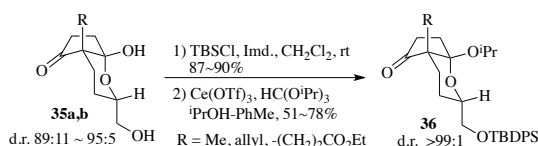
Table 3



entry	R	yield (%)	d.r. 35a:35b
1	Me	78	5:95
2	allyl	76	11:89
3	-(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	85	8:92

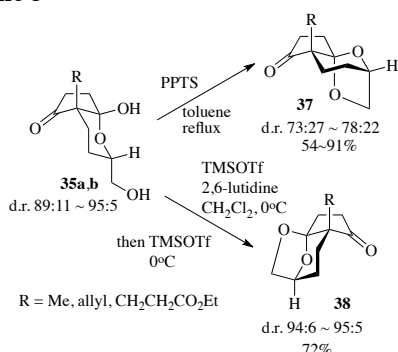
これまでとは、全く逆の結果が得られた理由は、分子内水素結合を形成する **35a** では、水素結合を形成する水酸基とヒドロキシメチル基が 1,3-diaxial の関係にあるため、立体的な反発が大きいと推定した。この仮説は **35a,b** の第一級水酸基をかさ高い TBDPS エーテルに、ヘミケタールをイソプロピルケタールに変換して、立体的な反発を大きくすると、ほぼ単一の化合物 **36** に収束できたことから、立証することができた (Scheme 4)。

Scheme 4



35a,b の分子内ケタール反応では、PPTS を酸触媒として用いた場合には、**37** が約 3:1 の選択性で得られた。一方、TMSOTf を Lewis 酸として用いた反応では、**38** が選択的に得られ、用いる試薬と反応条件により、選択されるカルボニルを制御させる手法を確立できた (Scheme 5)。なお、前述の **36** と **38** はどちらも高選択的に得られたことより、本基質を用いた場合にも単一の化合物から任意の絶対配置を有する不斉第四級炭素を構築できたことになる。

Scheme 5



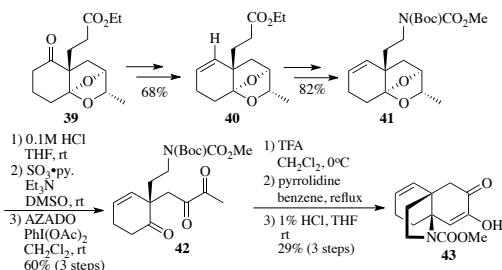
(2) 生理活性化合物の不斉合成への応用

① (-)-Cepharamine の合成研究

まず、BCD 環系化合物の合成法の確立に着手した。ケタール **39** を定法によりアルケン **40** に変換した後、カーバメート **41** に導いた。さらに、ケタールの部分加水分解と酸化的開環を行い、トリケトン **42** に変換後、ピロリ

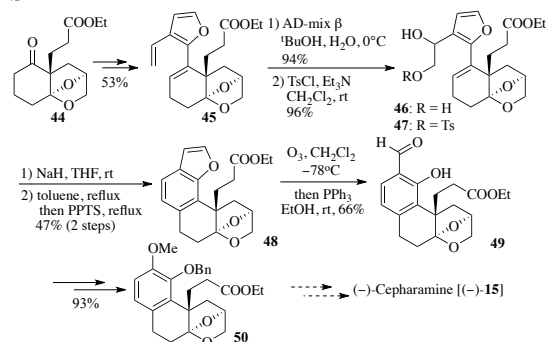
ジン環 (D 環) 構築後に分子内 Mannich 型反応により C 環を構築し、cepharamine の BCD 環に相当する化合物 **43** の合成に成功した。

Scheme 6



次に B 環から A 環構築の検討を行った。まず、ケタール **44** からフラン誘導体 **45** を合成後、酸触媒閉環反応によりベンゼン環を構築し、**48** を合成した。次いで、フラン環の開裂と官能基変換により、cepharamine の AB 環に相当する化合物 **50** の合成に成功した。現在、CD 環を構築し、(-)-cepharamine [(-)-**15**] の不斉合成を検討している (Scheme 7)。

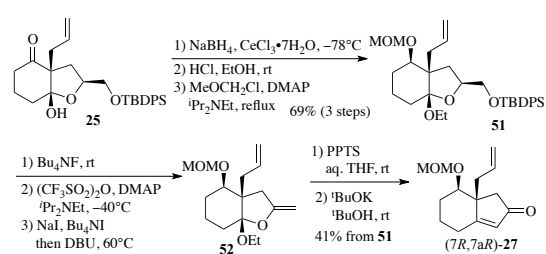
Scheme 7



② (+)-Lycopladiene A の不斉合成

(+)-Lycopladiene A [(+)-**16**] の全合成に当たっては、まず重要合成中間体 (7*R*,7*aR*)-**27** の合成を **25** から行った (Scheme 8)。また、**26** から同様の方法により対掌体 (7*S*,7*aS*)-**27** の合成にも成功した。

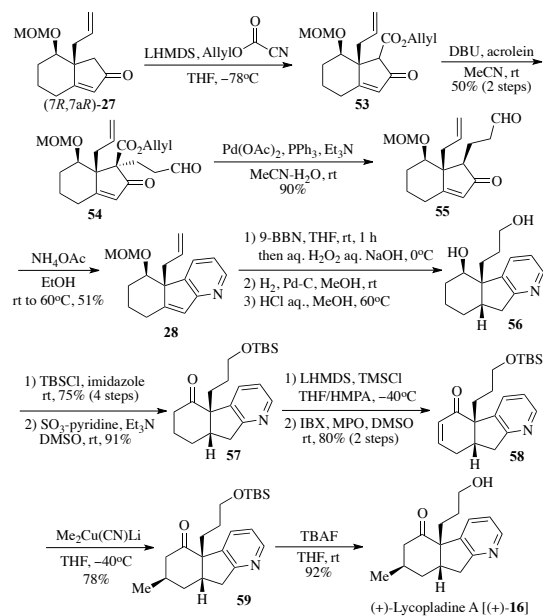
Scheme 8



さらに、(7*R*,7*aR*)-**27** を **53** に変換後、アクロレインに Michael 付加させて **54** に導き、活性化基の除去とピリジン環の構築を行い、**28** を合成した。さらにビニル基の第一級水酸基への変換、環内オレフィンの立体選択的還元反応、第二級水酸基の保護基の除去等を行い、ケトン **57** に導いた後、 α,β -ケトンへの酸化と

立体選択的なメチル基の導入と保護基の除去により (+)-lycoplidine A [(+)-**16**] の全合成を達成した (Scheme 9)。なお, (7*R*,7*aR*)-**27** の対掌体である (7*S*,7*aS*)-**27** の合成にも成功していることから, 非天然型の (-)-lycoplidine A [(-)-**16**] の形式合成も達成したことになる。

Scheme 9



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

- Kiyofumi Inamoto, Junpei Kawasaki, Kou Hiroya, Yoshinori Kondo, Takayuki Doi, Tandem-type Pd(II)-catalyzed oxidative Heck reaction/intramolecular C–H amidation sequence: a novel route to 4-aryl-2-quinolinones. *Chemical Communications*, 査読有, **48**, **2012**, 4332–4334.
- Kiyofumi Inamoto, Chisa Hasegawa, Kou Hiroya, Yoshinori Kondo, Takao Osako, Yasuhiro Uozumi, Takayuki Doi, Use of dimethyl carbonate as a solvent greatly enhances the biaryl coupling of aryl iodides and organoboron reagents without adding any transition metal catalysts. *Chemical Communications*, 査読有, **48**, **2012**, 2912–2914.
- Kou Hiroya, Yoshihiro Suwa, Yusuke Ichihashi, Kiyofumi Inamoto, Takayuki Doi, Total Synthesis of Optically Active Lycoplidine A by Utilizing Diastereoselective Protection of Carbonyl Group in a 1,3-Cyclohexanedione Derivative. *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有, **76**, **2011**, 4522–4532.
- Kiyofumi Inamoto, Mitsugu Shiraishi, Kou Hiroya, Takayuki Doi, Facile Conversion of Thioamides into the Corresponding Amides in the Presence of Tetrabutylammonium Bromide. *Synthesis*, 査読有, **2010**, 3087–3090.
- Kiyofumi Inamoto, Tadataka Saito, Kou Hiroya, Takayuki Doi, Palladium-catalyzed Intramolecular Amidation of C(sp²)-H Bonds: Synthesis of 4-Aryl-2-quinolinones. *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有, **75**, **2010**, 3900–3903.
- Kiyofumi Inamoto, Chisa Hasegawa, Junpei Kawasaki, Kou Hiroya, Takayuki Doi, Use of Molecular Oxygen as a Reoxidant in the Synthesis of 2-Substituted Benzothiazoles via Palladium-Catalyzed C–H Functionalization/Intramolecular C–S Bond Formation. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 査読有, **352**, **2010**, 2643–2655.
- Kou Hiroya, Yusuke Ichihashi, Yoshihiro Suwa, Tetsuro Ikai, Kiyofumi Inamoto, Takayuki Doi, Facile Synthesis of Asymmetric Quaternary Centers Based on Diastereoselective Protection of the Carbonyl Group at the Symmetrical Position. *Tetrahedron Letters*, 査読有, **51**, **2010**, 3728–3731.
- Jun-ichi Kuroda, Kiyofumi Inamoto Kou Hiroya, Takayuki Doi, NHC (N-Heterocyclic Carbene)-Derived Nickel-Pincer Complexes: Efficient and Applicable Catalysts for Suzuki-Miyaura Coupling Reactions of Aryl/Alkenyl Tosylates and Mesylates. *European Journal of Organic Chemistry*, 査読有, **2009**, 2251–2261.
- Kiyofumi Inamoto, Jun-ichi Kuroda, Eunsang Kwon, Kou Hiroya, Takayuki Doi, Pincer-type bis(carbene)-derived complexes of nickel(II): Synthesis, structure, and catalytic activity. *Journal of Organometallic Chemistry*, 査読有, **694**, **2009**, 389–396.
- Kou Hiroya, Yusuke Ichihashi, Ai Furutono, Kiyofumi Inamoto, Takao Sakamoto, Takayuki Doi, Development of Diastereoselective Birch Reduction–Alkylation Reactions of Bi- and Tricyclic β-Alkoxy-α,β-unsaturated Ketones. *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有, **74**, **2009**, 6623–6630.
- Kou Hiroya, Kazuya Takuma, Kiyofumi Inamoto, Takao Sakamoto, Synthesis of 6*Z*-Pandanamine by Regioselective Cyclization Reaction of 2-En-4-ynoic Acid Derivatives Promoted by Weak Base. *Heterocycles*, 査読有, **77**, **2009**, 493–505.
- Kou Hiroya, Kei Kawamoto, Kiyofumi Inamoto, Takao Sakamoto, Takayuki Doi,

Synthesis of the core ring system of awajanomycin from *N*-Boc-3-methoxycarbonyl-2-pyridinone. *Tetrahedron Letters*, 査読有, 50, 2009, 2115–2118.

[学会発表] (計 26 件)

- 1 廣谷 功, 三原 健, 市橋 佑介, 稲本 浄文, 土井 隆行, 2,2-二置換-1,3-シクロペンタンジオン誘導体の非対称化反応の開発. 第50回 日本薬学会 東北支部大会, 2011年10月30日, 東北薬科大学, 仙台市.
- 2 廣谷 功, 市橋 佑介, 稲本 浄文, 土井 隆行, ジアステレオ選択的なケタール化反応を基盤とした (-)-Cepharamine の不斉全合成研究. 平成23年度 化学系学協会東北支部大会, 2011年9月18日, 東北薬科大学, 仙台市.
- 3 廣谷 功, 三原 健, 市橋 佑介, 稲本 浄文, 土井 隆行, 2,2-二置換-1,3-シクロペンタンジオン誘導体の非対称化反応の開発. 創薬懇話会2011, 2011年7月6日, ダイヤモンド瀬戸内マリンホテル, 岡山県玉野市.
- 4 廣谷 功, 三原 健, 諏訪 好泰, 市橋 佑介, 稲本 浄文, 土井 隆行, 2,2-二置換 1,3-cyclopentanedione 誘導体の非対称化反応を用いる不斉第四級炭素構築法の開発. 日本薬学会 第 131 年会, 2011 年 3 月 31 日, ツインメッセ静岡, 静岡市.
- 5 廣谷 功, 市橋 佑介, 稲本 浄文, 土井 隆行, ジアステレオ選択的なケタール化反応を利用した 1,3-cyclohexanedione の非対称化反応の開発. 日本薬学会 第 131 年会, 2011 年 3 月 31 日, ツインメッセ静岡, 静岡市.
- 6 廣谷 功, 市橋 佑介, 関岡 竜一, 稲本 浄文, 土井 隆行, ジアステレオ選択的なケタール化反応による不斉第四級炭素構築法の開発と (-)-Cepharamine の全合成研究. 第 98 回 有機合成シンポジウム, 2010 年 11 月 5 日, 早稲田大学国際会議場, 東京都.
- 7 廣谷 功, 諏訪 好泰, 市橋 佑介, 稲本 浄文, 土井 隆行, 非対称化反応を用いた (+)-Lycoplamine A の全合成. 第 40 回 複素環化学討論会, 2010 年 10 月 15 日, 仙台市民会館, 仙台市.
- 8 廣谷 功, 諏訪 好泰, 市橋 佑介, 稲本 浄文, 土井 隆行, 不斉非対称化反応を用いた (+)-Lycoplamine A の全合成. 日本薬学会 第 130 年会, 2010 年 3 月 28 日, 岡山大学津島キャンパス, 岡山市.
- 9 廣谷 功, 市橋 佑介, 猪飼 哲朗, 関岡 竜一, 稲本 浄文, 土井 隆行, 非対称化反応を用いた (-)-Cepharamine の不斉全合成研究. 第 35 回 反応と合成の進歩シンポジウム, 2009 年 11 月 17 日, 金沢市文化ホール, 金沢市.
- 10 廣谷 功, 市橋 佑介, 諏訪 好泰, 猪飼 哲朗, 稲本 浄文, 土井 隆行, 非対称化反応を基盤とする不斉第四級炭素構築法の開発. 第 35 回 反応と合成の進歩シンポジウム, 2009 年 11 月 16 日, 金沢市文化ホール, 金沢市.
- 11 Kou Hiroya, Yoshihiro Suwa, Yusuke Ichihashi, Kiyofumi Inamoto, Takayuki Doi Synthetic Studies of (+)-Lycoplamine A Utilizing Desymmetrization Reaction. The Eleventh International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 2009年 11月11日, リーガロイヤルホテル京都, 京都市.
- 12 廣谷 功, 市橋 佑介, 諏訪 好泰, 猪飼 哲朗, 稲本 浄文, 土井 隆行, 非対称化反応を基盤とした不斉第四級炭素構築法の開発. 第48回 日本薬学会東北支部大会, 2009年10月18日, 東北薬科大学, 仙台市.
- 13 Kou Hiroya, Yusuke Ichihashi, Tetsuro Ikai, Ryuichi Sekioka, Kiyofumi Inamoto, Takayuki Doi, Development of a Novel Synthetic Method for Asymmetric Quaternary Carbon Center and Its Application. The 50th Anniversary Meeting of the American Society of Pharmacognosy (ASP), 2009年6月27日, Sheraton Waikiki Hotel, Honolulu, Hawaii, USA.

[図書] (計 1 件)

- 1 坂本 尚夫, 廣谷 功, 講談社, 新編 ヘテロ環化合物 展開編, 2010 年, 1–330.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

廣谷 功 (HIROYA KOU)
武蔵野大学・薬学研究所・教授
研究者番号：70192721

(2) 研究分担者

無

(3) 連携研究者

無